

## بررسی مقاومت به آسپیرین از طریق اندازه گیری ترمبوکسان B<sub>2</sub> ادراری در بیماران ایسکمیک و بررسی ارتباط آن با شدت درگیری عروق کرونر

دکتر نغمه ضیایی<sup>۱</sup>، دکتر معصومه صادقی<sup>۲</sup>، دکتر آرش اخلاقی<sup>۳</sup>، امید پیر حاجی<sup>۴</sup>،  
دکتر مجید یاران<sup>۵</sup>، دکتر مسعود پورمقدس<sup>۶</sup>

### چکیده

**مقدمه:** بیماری عروق کرونر از علل مهم مرگ و میر و معلولیت در سراسر جهان است. مقاومت به آسپیرین از علل مهم شکست درمانی در کسانی محسوب می‌شود که با وجود دریافت آسپیرین حوادث آترواسکلروتیک را تجربه می‌کنند. مطالعات متعدد میزان مقاومت به آسپیرین را ۶۰-۵ درصد گزارش کرده‌اند. با توجه به تنوع آمار گزارش شده در این زمینه، مطالعه در بیماران ایرانی دریافت کننده‌ی آسپیرین طراحی شد. همچنین برای اولین بار ارتباط مقاومت به آسپیرین با شدت درگیری عروق کرونر در این مطالعه سنجیده شد.

**روش‌ها:** در یک مطالعه‌ی مقطعی ۱۷۰ بیمار که وجود بیماری عروق کرونر در آن‌ها به اثبات رسید شرکت کردند. دو سی سی نمونه‌ی ادراری از هر بیمار گرفته شد. یک پرسش‌نامه که شامل سؤالاتی در زمینه‌ی فشار خون، دیابت، چربی خون و سیگار بود تکمیل و سطح ترمبوکسان B<sub>2</sub> ادراری جهت هر بیمار دو بار به صورت مجزا به روش ELISA سنجیده شد. شدت درگیری عروق کرونر با روش Gensini Modified و دادن امتیاز به هر بیمار محاسبه گردید. اطلاعات با روش General linear model توسط SPSS<sup>۱۶</sup> مورد آنالیز قرار گرفت.

**یافته‌ها:** ۷۵/۳ درصد از افراد مورد مطالعه به آسپیرین مقاوم بودند. ارتباط معنی‌داری میان مقاومت به آسپیرین و شدت درگیری عروق کرونر وجود داشت ( $P = ۰/۰۰۱$ ). همچنین مطالعه‌ی ما نشان داد که زنان بیشتر به آسپیرین مقاوم بودند ( $P = ۰/۰۰۳$ ). ارتباط معنی‌داری میان وجود دیابت در بیماران و مقاومت به آسپیرین دیده شد ( $P = ۰/۰۲۳$ ).

**نتیجه‌گیری:** مطالعه‌ی ما که در گروهی از بیماران ایرانی انجام شد، مقاومت به آسپیرین را ۷۵/۳ درصد گزارش کرده است که یکی از بیشترین آمار گزارش شده در مطالعات انجام شده در این زمینه بود. همچنین افرادی که بیماری عروق کرونر شدیدتری داشتند بیشتر به آسپیرین مقاوم بودند.

**واژگان کلیدی:** مقاومت به آسپیرین، سطح ترمبوکسان B<sub>2</sub>، بیماری عروق کرونر.

### مقدمه

آترواسکلروز و در رأس آن بیماری‌های عروق کرونری قلب، بهترین علت مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه از جمله در ایران می‌باشد. بر اساس برآوردهای سازمان بهداشت جهانی مرگ و میر این بیماری در این کشورها تا سال ۲۰۲۰ رو به افزایش است.

پیشگیری و درمان این بیماری‌ها هر ساله موجب صرف هزینه‌های هنگفتی در این کشورها می‌شود. این امر اهمیت پیشگیری و درمان صحیح این بیماری‌ها را دوچندان می‌کند (۱-۲).  
آسپیرین داروی ارزان قیمتی است که با استیله کردن آنزیم سیکلواکسیژناز باعث مهار تبدیل Arch A

<sup>۱</sup> این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیار تخصصی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

<sup>۲</sup> دستیار، گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۳</sup> دانشیار قلب و عروق، مرکز تحقیقات بازتوانی قلب، پژوهشکده‌ی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۴</sup> دستیار فوق تخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۵</sup> دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۶</sup> دکترای علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۷</sup> استاد قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

به Tx A2 شده، در نهایت موجب مهار تجمع پلاکتی می شود (۳-۴).

این دارو به فراوانی به عنوان پیشگیری اولیه و ثانویه در CAD به کار می رود که مطالعات متعدد نشان دهنده کاهش ۲۵ درصد حوادث قلبی عروقی در بیمارانی می شود که ASA به عنوان پیشگیری ثانویه در آنها تجویز می گردد (۱-۲).

مقاومت بیوشیمیایی به آسپیرین به فعالیت پایدار پلاکتی گفته می شود که در فرد با وجود دریافت آسپیرین در دوز درمانی دیده می شود (۳)

وقوع حوادث قلبی عروقی مرتبط با فعالیت پلاکتها در حضور مصرف آسپیرین را به مقاومت به آسپیرین ربط داده اند، این پدیده را مسئول قسمت مهمی از شکست درمانی این افراد دانسته اند (۵-۶). از این رو تشخیص مقاومت بر آسپیرین در جامعه، نقش بسزایی بر روی هزینه های درمانی و برنامه ریزی صحیح درمانی خواهد داشت (۷-۱۰)

مطالعات انجام شده، فاکتورهای متعددی مانند مصرف نادرست آسپیرین، دوز دارو، تداخلات دارویی، فاکتورهای ژنتیکی و پلی مورفیسم ژنی را در این زمینه دخیل دانسته اند (۷-۱۰).

Kim و همکاران میزان مقاومت به آسپیرین را در بیمارانی مبتلا به بیماری عروق کرونر ۱۴ درصد (۱۲) و سایر مطالعات این مقاومت را از ۱۲ درصد تا ۶۰ درصد در گروه های مختلف بیمارانی گزارش کرده اند (۱۳-۱۹).

با توجه به دقت مصرف، درصد زیادی از بیمارانی نیز دوز دارو حداقل مؤثر توصیه شده جهت آسپیرین برای پیشگیری اولیه و ثانویه به نظر می رسد تفاوت های نژادی که منجر به پلی مورفیسم در ژن

سیکلو اکسیژناز ۱ و ۲ و متابولیت های آراشیدونیک اسید شده است، یک دلیل منطقی برای تفاوت در گزارش های موجود در زمینه ی مقاومت به آسپیرین باشد (۱۰).

با توجه به تفاوت های زیاد در میزان مقاومت به آسپیرین در جوامع مختلف، احتمال بالای نقش اثرات ژنتیکی بر این پدیده و فقدان انجام یک مطالعه به صورت اطمینان بخش و کامل در ایران، در این مطالعه میزان مقاومت به آسپیرین در بیمارانی ایرانی مبتلا به بیماری عروق کرونر بررسی شد. همچنین ارتباط مقاومت به آسپیرین با شدت درگیری عروق کرونر را نیز برای اولین بار به عنوان هدفی دیگر، مورد مطالعه قرار داده شد.

### روش ها

در یک مطالعه ی مقطعی بیمارانی مبتلا به بیماری کرونری قلب که توسط آنژیوگرافی، گرفتگی عروق کرونری در آنها به اثبات رسیده بود و در بیمارستان های آموزشی اصفهان بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه سن ۷۰-۴۰ سال از هر دو جنس، دریافت روزانه حداقل ۷۵ mg آسپیرین به مدت حداقل ۷ روز و تنگی معنی دار در عروق کرونر (بیش از ۷۵ درصد از قطر داخلی رگ) بود.

معیارهای خروج سطح هموگلوبین کمتر از ۸ گرم در دسی لیتر، پلاکت کمتر از ۱۵۰۰۰۰ در دسی لیتر و مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و مصرف پلاویکس یا تیکلوپیدین، جراحی در ۲ هفته ی گذشته، بدخیمی یا بیماری التهابی حاد، مصرف هپارین یا وارفارین و انجام آنژیوگرافی به صورت اورژانسی بود.

اندازه گیری شد. یک نمونه‌ی رقیق شده از ادرار بیمار، یک نمونه‌ی شاهد و یک محلول از ترمبوکسان خالص شده که به آلکالین فسفاتاز چسبیده بود، به همراه مونوکلونال آنتی بادی موش در داخل یک ظرف قرار داده شد و ماده‌ی کروموزن به آن‌ها افزوده شد (۲۵).

آزمایش ELISA برای هر بیمار دو مرتبه با دو کیت جداگانه، جهت افزایش صحت مطالعه انجام شد. شدت رنگ تولید شده در ظرف، ارتباط معکوس با غلظت ترمبوکسان ادراری داشت (۲۵). اطلاعات به دست آمده با SPSS<sup>۱۶</sup> مورد آنالیز قرار گرفت. روش Gensini modified جهت ارزیابی شدت درگیری عروق کرونر و دادن امتیاز به هر بیمار استفاده و مقاومت به آسپیرین به صورت اعداد کمی توسط آزمایشگاه گزارش شد. اعداد بزرگ‌تر از ۱۷۰۰ نانوگرم در دسی لیتر به عنوان موارد مقاوم به آسپیرین شناخته شد.

روش آماری (General linear model (univariate)

برای ارزیابی ارتباط مقاومت به آسپیرین با عوامل خطر ساز بیماری عروق کرونر و شدت درگیری عروق کرونر مورد استفاده قرار گرفت و مقادیر کمتر از ۰/۰۵ به عنوان ارتباط معنی دار شناسایی شد.

#### یافته‌ها

۱۷۰ بیمار در این مطالعه وارد شدند. جدول یک مشخصات بیماران شرکت کننده در مطالعه را توصیف کرده است. بیشتر بیماران مورد مطالعه مرد بودند (۵۳/۵ درصد) و بیش از نصف بیماران به جهت آنژین صدری پایدار تحت آنژیوگرافی قرار گرفته بودند (۵۵/۹ درصد).

۱۷۰ بیمار با روش نمونه گیری ساده از بین بیماران بستری در بیمارستان با ویژگی‌های ذکر شده در بالا انتخاب شدند. رضایت‌نامه از همه‌ی شرکت کنندگان در مطالعه گرفته شد. بیماران بر اساس بیماری زمینه‌ای که علت ارجاع آن‌ها به آنژیوگرافی بود، به ۳ گروه (آنژین صدری پایدار، آنژین صدری ناپایدار و انفارکتوس قلبی) تقسیم شدند.

وجود تنگی معنی دار در عروق کرونر توسط سه کاردیولوژیست، پس از انجام آنژیوگرافی مورد تأیید قرار گرفت و شدت درگیری عروق کرونر بر اساس روش Gensini به صورت اعداد کمی نشان داده شد (۲۰).

دو سی‌سی نمونه‌ی ادراری از هر بیمار گرفته شد و پرسش‌نامه‌ای که شامل عوامل خطر عروق کرونر بود (فشار خون، دیابت، چربی خون و سیگار کشیدن) توسط بیماران تکمیل شد. فشار خون در بیماران، بر اساس توصیف WHO به صورت  $SBP \leq 140$  mmHg یا  $DBP \leq 90$  mmHg و یا سابقه‌ی مصرف داروهای ضد فشار خون شناسایی شد (۲۱).

وجود دیابت در فرد بر اساس قند خون ناشتا  $\leq 126$  میلی‌گرم بر دسی لیتر یا ۲ ساعت بعد از غذا پیش از ۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر یا سابقه‌ی مصرف داروهای کاهنده‌ی قند خون (۲۲) و هیپرلیپیدمی به صورت کلسترول توتال بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر یا مصرف داروهای پایین آورنده‌ی چربی اثبات گردید (۲۳). سیگاری به کسانی اتلاق شد که بیش از ۱۰ پاکت سیگار در سال گذشته مصرف کرده باشند (۲۴).

ترموکسان B<sub>2</sub> در ادرار با روش ELISA

نتایج این مطالعه نشان داد که ۱۲۸ نفر از ۱۷۰ بیمار مورد مطالعه (۷۵/۳ درصد) مقاوم به آسپیرین بودند که فراوانی مقاومت به آسپیرین در جدول ۲ ثبت شده است.

بعد از حذف متغیرهای مخدوش کننده با روش آماری ANOVA، مقاومت به آسپیرین در زیرگروه‌های مورد مطالعه به صورت مجزا سنجیده شد و در هیچ کدام از آنها مقاومت به آسپیرین به صورت معنی دار بیش از گروه‌های دیگر مورد مطالعه دیده نشد (جدول ۳). همچنین ارتباط مقاومت به آسپیرین با عوامل خطر ساز عروق کرونر مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۳).

جدول ۱. مشخصات کلی بیماران شرکت کننده در مطالعه

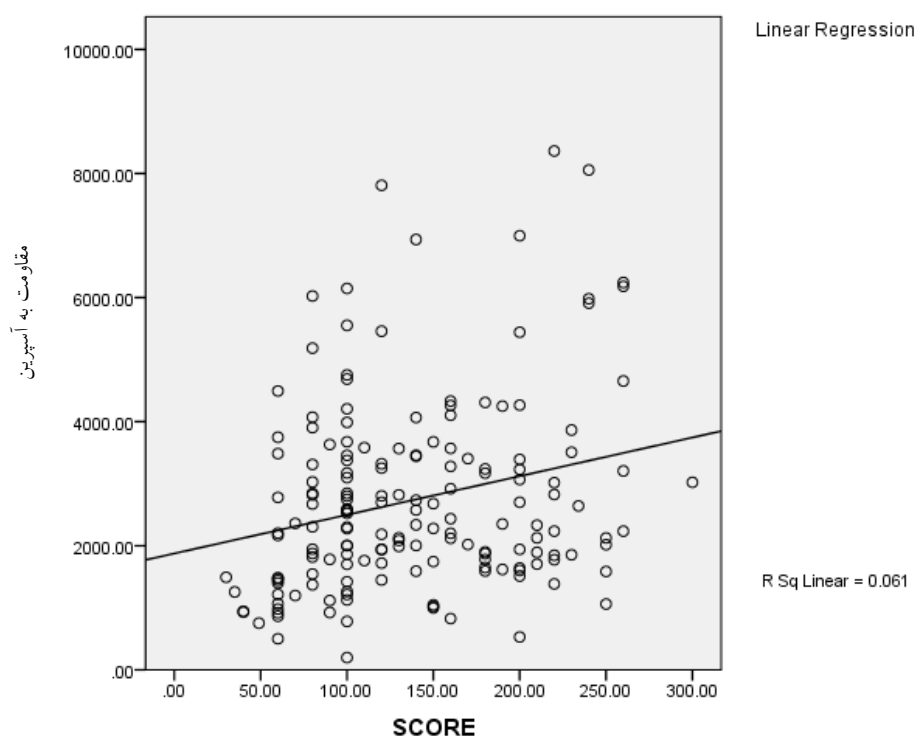
مشخصات بیماران	تعداد
سن (سال)	۶۰/۴۲ ± ۸/۴۳
جنس (زن)	۷۹ (۴۶/۵)
فشار خون	۱۰۰ (۵۸/۸)
دیابت	۴۳ (۲۵/۳)
چربی خون	۸۰ (۴۷/۱)
سیگار	۳۴ (۲۰)
گروه بندی بیماران	
انفارکتوس	۴۴ (۲۵/۹)
آنژین صدری ناپایدار	۵۰ (۲۹/۴)
آنژین صدری پایدار	۹۵ (۴۵/۹)
مقاومت به آسپیرین (میانگین)	۲۷۳۶ ± ۱۵۴۰
امتیاز آنژیوگرافی (میانگین)	۱۳۷ ± ۶۰

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار یا تعداد (%) است.

امتیاز آنژیوگرافی: شدت درگیری عروق کرونر بر اساس اعداد کمی.

جدول ۲. فراوانی مقاومت به آسپیرین

شیوع	میانگین	انحراف معیار	حداکثر میزان	حداقل میزان
۷۵/۳ درصد	۲/۴۶۰۲ × ۱۰ <sup>۳</sup>	۱/۳۷۳۹ × ۱۰ <sup>۳</sup>	۶۶۹۷	۱۹۷



شکل ۱. ارتباط بین مقاومت به آسپیرین و شدت درگیری عروق کرونر (امتیاز آنژیوگرافی)

جدول ۳. ارتباط مقاومت به آسپیرین و مشخصات پایه‌ای بیماران

مقاومت به آسپیرین*	جنس (مرد)	سن	فشار خون	دیابت	چربی خون	سیگار	آنژین صدری پایدار	آنژین صدری ناپایدار	انفارکتوس قلبی
**B	۷۶۸/۶۹	۰/۷۴	-۲۷۰/۰۵	۶۰۴/۳۵	۱۰۱/۰۲	۴۷۶/۴۲	۳۹۶/۴۷	۲۶۵/۹۰	-۷۶۸/۰۵
***CI	± ۴۹۹		± ۴۷۱	± ۵۱۸	± ۴۵۹	± ۶۲۱	± ۶۳۷	± ۶۷۱	± ۵۵۱
***P	۰/۰۰۳	۰/۹۵۸	۰/۲۶۷	۰/۰۲۳	۰/۶۶۵	۰/۱۳۲	۰/۲۲۰	۰/۴۳۵	۰/۰۰۱

\* متغیر وابسته: مقاومت به آسپیرین

\*\* رفرنس B: نداشتن بیماری یا عامل خطر ساز

\*\*\* CI: فاصله‌ی اطمینان

\*\*\* P: کمتر از ۰/۰۵ معنی دار است.

(۲۷). Akay و همکاران این میزان را ۲۷ درصد در افراد سالم جامعه گزارش کرده‌اند (۲۸).

Singla و همکاران مقاومت به آسپیرین را در بیماران دیابت نوع II بررسی کردند و ۷/۲ درصد مقاوم به آسپیرین بودند و ۳۹/۱ درصد مقاومت نسبی به آسپیرین داشتند (۲۹).

Zimmermann و همکار مقاومت آزمایشگاهی به آسپیرین را ۶۰ درصد گزارش کردند که ۷۰ درصد در زیر گروه آنژین صدری پایدار، ۸۰ درصد در گروه انفارکتوس میوکارد و ۶۰ درصد در گروه استروک و بیماری عروق محیطی بود (۳۰).

مطالعات اخیر در این زمینه، میزان مقاومت را که منجر به حوادث آترواسکلروتیک عروقی می‌شود ۷۰ درصد گزارش داده‌اند (۱۲).

میزان مقاومت به آسپیرین در مطالعه‌ی ما ۷۵/۳ درصد گزارش شد که نزدیک به ارقام گزارش شده در مطالعه‌ی Zimmerman و همکار است (۳۰) که تشابه در جمعیت مورد مطالعه را (بیماران آنژین صدری پایدار و انفارکتوس) می‌توان علت آن دانست.

یکی از علل تفاوت ارقام گزارش شده در مطالعه‌ی ما با مطالعات دیگر در این زمینه را می‌توان به تفاوت‌های نژادی و پلی مورفیسم ژنی نسبت داد.

مطالعه‌ی ما نشان داد که مقاومت به آسپیرین در زنان مورد مطالعه بیشتر بود ( $\beta = ۷۶۸/۶۹۷$  و  $P = ۰/۰۰۳$ ). همچنین مقاومت به آسپیرین به صورت معنی داری در بیماران مبتلا به دیابت نیز بیشتر بود ( $\beta = ۶۰۴/۳۵۳$  و  $P = ۰/۰۲۳$ ) و ارتباط معنی داری میان مقاومت به آسپیرین و دیگر عوامل خطر ساز بیماری عروق کرونر وجود نداشت.

بیماران با درگیری شدیدتر عروق کرونر (بر اساس مدل امتیاز بندی Gensini) بیشتر به آسپیرین مقاوم بودند (شکل ۱) ( $\beta = ۷/۴۸$  و  $CI \pm ۳/۷۱۲$ ) ( $P < ۰/۰۰۱$ ).

## بحث

در این مطالعه میزان مقاومت به آسپیرین ۷۵/۳ درصد تخمین زده شد که یکی از بیشترین ارقامی بود که در این زمینه گزارش شده بود.

مطالعات مختلف در جمعیت‌های گوناگون، میزان مقاومت به آسپیرین را (بر اساس پارامترهای اندازه گیری شده و جمعیتی که مورد مطالعه قرار داده‌اند) بین ۵/۵-۶۰ درصد توصیف کرده‌اند (۲۶-۲۷).

Christiaens و همکاران نشان دادند ۲۹ درصد از بیماران آنژین صدری پایدار به آسپیرین مقاوم بودند

عروق کرونر شدیدتری داشتند بیشتر به آسپیرین مقاوم بودند.

با توجه به شیوع بالای مقاومت به آسپیرین در جامعه‌ی ما و در نظر گرفتن عوارض قلبی عروقی و مورتالیتی و موربیدیتی ناشی از آن، بسیار حائز اهمیت است که مقاومت به آسپیرین به عنوان یک تست غربالگری در افرادی که نیازمند دریافت آن هستند انجام شود. با این کار می‌توان تأثیر دارو را با افزودن یک داروی ضد پلاکتی دیگر و یا جایگزین کردن آن افزایش داد و از اثرات مثبت این دارو در جهت درمان بیماران قلبی عروق سود جست.

#### محدودیت‌های این مطالعه

مصرف آسپیرین توسط بیمار بر اساس پاسخ فرد به پرسش‌نامه تأیید شد ولی سطح سالیسیلات در خون فرد چک نشد و نکته دوم آن که افراد با مقاومت نسبی و یا کامل به آسپیرین از هم جدا نشدند.

#### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که مقاومت به آسپیرین در گروه مورد مطالعه‌ی ما در شهر اصفهان ۷۵/۳ درصد بود که یکی از بیشترین درصدهای گزارش شده در این زمینه می‌باشد. مطالعات بیشتری در قسمت‌های دیگر کشورمان می‌تواند یافته‌های این مطالعه را تثبیت کند.

همچنین در این مطالعه، بیماران با مقاومت به آسپیرین از گروه مقاومت نسبی به آسپیرین جدا نشدند.

یک دلیل منطقی دیگر جهت ایجاد این تفاوت آن است که ۸۰ درصد افراد مورد مطالعه، غیر سیگاری بودند؛ حال آن که مطالعات نشان داده‌اند که مقاومت بیوشیمیایی به آسپیرین در بیماران غیر سیگاری بیشتر است (۳۱).

شیوع مقاومت به آسپیرین به روش انجام این آزمایش هم بستگی دارد (۳۲) و این می‌تواند یک دلیل قابل قبول برای تفاوت در ارقام گزارش شده در مطالعات مختلف باشد.

نکته‌ی جالب توجه در این مطالعه این بود که آزمایش مقاومت به آسپیرین توسط روش ELISA انجام شد که دقیق‌ترین روش اندازه‌گیری این پارامتر است و جهت افزایش صحت اعداد، این آزمایش دو بار توسط دو کیت آزمایشگاهی مجزا به انجام رسید.

همچنین در این مطالعه ارتباط مقاومت به آسپیرین با شدت درگیری عروق کرونر (پس از حذف متغیرهای مخدوش‌کننده) سنجیده شد که تاکنون در مطالعات انجام شده در این زمینه مورد ارزیابی قرار نگرفته بود.

نتایج این مطالعه نشان داد که بیمارانی که بیماری

#### References

1. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308(6921): 81-106.
2. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71-86.
3. Vane JR, Bakhllle YS, Botting RM. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annual Review* 1998; 38(1): 97-120.
4. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345(25): 1809-17.
5. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ* 2004; 328(7438): 477-9.

6. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13(1): 37-40.
7. Smout J, Stansby G. Aspirin resistance. *Br J Surg* 2002; 89(1): 4-5.
8. Tarjan J, Salamon A, Jager R, Poor F, Barczy V, Dinnyes J, et al. The rate of acetylsalicylic acid non-respondents among patients hospitalized for acute coronary disease, previously undergoing secondary salicylic acid prophylaxis. *Orv Hetil* 1999; 140(42): 2339-43.
9. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119(1 Suppl): 39S-63S.
10. Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(1): 122-130.
11. Kasotakis G, Pipinos II, Lynch TG. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *J Vasc Surg* 2009; 50(6): 1500-10.
12. Kim H, Lee HK, Han K, Jeon HK. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease or ischemic cerebrovascular disease. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39(3): 289-94.
13. Shen H, Herzog W, Drolet M, Pakyz R, Newcomer S, Sack P, et al. Aspirin Resistance in healthy drug-naïve men versus women (from the Heredity and Phenotype Intervention Heart Study). *Am J Cardiol* 2009; 104(4): 606-612.
14. Pinto Slottow TL, Bonello L, Gavini R, Beauzile P, Sushinsky SJ, Scheinowitz M, et al. Prevalence of aspirin and clopidogrel resistance among patients with and without drug-eluting stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 104(4): 525-30.
15. Sanioglu S, Tetik S, Sokullu O, Deniz H, Aydemir N, Yilmaz M, et al. Aspirin resistance after CABG. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57(5): 281-5.
16. Acikel S, Yildirim A, Aydinalp A, Bal U, Kaynar G, Ozin B, et al. The clinical importance of laboratory-defined aspirin resistance in patients presenting with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20(6): 427-32.
17. Akhtar N, Junaid A, Khalid A, Ahmed W, Shah MA, Rahman H. Report: frequency of aspirin resistance in patients with coronary artery disease in Pakistan. *Pak J Pharm Sci* 2009; 22(2): 230-3.
18. Bruno A, McConnell JP, Mansbach HH, III, Cohen SN, Tietjen GE, Bang NU. Aspirin and urinary 11-dehydrothromboxane B(2) in African American stroke patients. *Stroke* 2002; 33(1): 57-60.
19. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005; 142(5): 370-80.
20. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990; 119(6): 1262-7.
21. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17(2): 151-83.
22. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1998; 21: S1-S99.
23. Brewer HB. New features of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III lipid-lowering guidelines. *Clin Cardiol* 2003; 26(4 Suppl 3): III19-III24.
24. Sarraf-Zadegan N, Baghahi AM, Sadeghi M, Amin Zadeh A. Factor analysis of metabolic syndrome among smokers.. *Iran J Med Sci* 2005; 30(2): 73-8.
25. Peterson P. Aspirin resistance: Fact and Fiction. *Medscape* 2005; 12-20.
26. Gasparyan AY, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(19): 1829-43.
27. Christiaens L, Ragot S, Mergy J, Allal J, Macchi L. Major clinical vascular events and aspirin-resistance status as determined by the PFA-100 method among patients with stable coronary artery disease: a prospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19(3): 235-9.
28. Akay OM, Canturk Z, Akin E, Bal C, Gulbas Z. Aspirin-resistance frequency: a prospective study in 280 healthy Turkish volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15(1): 98-102.
29. Singla MK, Lahiri P, Mukhopadhyay P, Pandit K, Chaudhuri U, Chowdhury S. A study of aspirin resistance in type 2 diabetes. *J Indian Med Assoc* 2008; 106(11):720, 722-3, 740.
30. Zimmermann N, Hohlfeld T. Clinical implications of aspirin resistance. *Thromb Haemost* 2008; 100(3): 379-90.
31. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005; 142(5): 370-80.
32. Durmaz T, Keles T, Ozdemir O, Bayram NA, Akcay M, Yeter E, et al. Heart rate variability in patients with stable coronary artery disease and aspirin resistance. *Int Heart J* 2008; 49(4): 413-22.

## Aspirin resistance status as determined by urinary thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) level in patients with ischemic heart disease and its relationship with Severity of coronary artery disease

Naghmeh Ziaie MD<sup>1</sup>, Masoomeh Sadeghi MD<sup>2</sup>, Arash akhlaghi MD<sup>3</sup>,  
Omid Pirhaji<sup>4</sup>, Majid Yaran PhD<sup>5</sup>, Masood Pourmoghadas MD<sup>6</sup>

### Abstract

**Background:** Coronary artery disease (CAD) and myocardial infarction are the most common cause of mortality and morbidity all over the world. Aspirin resistance is an important part of therapeutic failure in patients who experience several atherosclerotic events despite aspirin therapy. Different studies have reported aspirin resistance between 5-45% all over the world. According to different responses to aspirin therapy in different countries and lack of adequate studies on aspirin resistance in Iran, this study was designed for invitro evaluation of aspirin resistance in Iranian patients.

**Methods:** 170 patients with documented coronary artery stenosis were enrolled in this cross-sectional prospective study. 2 cc urine samples were obtained from all the subjects. Then a questionnaire including questions about ischemic heart disease risk factors (hypertension, diabetes, hyperlipidemia, obesity and smoking) was completed for each patient. Thromboxane B<sub>2</sub> level in urine was measured two times for each patient via ELISA method. Data were analyzed via SPSS<sub>16</sub> with General Linear Model (Univariate). Gensini modified was used for assessment of severity of coronary arteries involvement (Coronary angiography score).

**Finding:** 75.3% of studied patients were aspirin resistant. There was significant relationship between angiography score and aspirin resistance ( $P < 0.001$ ). Our results also showed that aspirin resistance is more common in studied women than men ( $P = 0.003$ ). Significant correlation was observed between diabetes and aspirin resistance in studied subjects ( $P = 0.023$ ).

**Conclusion:** Our study showed aspirin resistance in a sample of Iranian cardiac patients in Isfahan province, about 75.3% which is higher than other studies in another communities and also aspirin resistance is more common in patients with more severe CAD.

**Key words:** Aspirin resistance, Thromboxane B<sub>2</sub> level, Coronary artery disease (CAD).

\* This paper derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

<sup>1</sup> Resident, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Associate Professor of Cardiology, Cardiac Rehabilitation Research Center, Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup> Fellowship of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>4</sup> Medical Student, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>5</sup> PhD, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>6</sup> Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

**Corresponding Author:** Masoomeh Sadeghi MD, Email: m\_sadeghi@crc.mui.ac.ir